



ACTUALIDAD EN LA REGENERACIÓN DEL CARTÍLAGO ARTICULAR EN LA OSTEOARTROSIS.

TRABAJO FIN DE GRADO.

Directora : Dra. Diana Martínez Tello

Alumna : Raquel Chumillas Lidón

Facultad de Medicina. Departamento Anatomía Patológica.

Promoción 2009-2015 Sexto Curso. Grupo 1

Junio 2015

ÍNDICE

I.	Resumen Castellano e Inglés.....	2
II.	Introducción.....	3
III.	Objetivos.....	8
IV.	Material y métodos.....	9
V.	Resultados.....	10
	a. Terapia Farmacológica en la Osteoartrosis	11
	b. Terapias invasivas en la Osteoartrosis.....	13
	c. Regeneración condral en Osteoartrosis mediante células madres.....	15
	d. Regeneración condral en Osteoartrosis mediante factores de crecimiento plaquetario.....	19
	I. ¿Qué es el Plasma Rico en Plaquetas? ¿Cómo se obtiene? ¿Qué son los factores de crecimiento plaquetario?.....	19
	II. ¿Cómo actúan los Factores de crecimiento plaquetario en la Osteoartrosis?.....	21
	III. ¿Cuál es el futuro de la Osteoartrosis mediante las terapias con PRP?.....	24
VI.	Conclusiones.....	25
VII.	Bibliografía.....	26

RESUMEN

El aumento de la esperanza de vida media y los continuos esfuerzos mecánicos a los que son sometidas diversas articulaciones de nuestro organismo, producen un cambio en la homeostasis del cartílago intraarticular, que por ser avascular y aneural carece de capacidad regenerativa, desarrollando un proceso degenerativo intraarticular conocido como Osteoartrosis.

En los últimos años han surgido diferentes alternativas terapéuticas para reparar y promover la regeneración del cartílago intraarticular con el fin de aliviar los síntomas y limitaciones que suponen dicha degeneración.

Estas terapias han variado y progresado en función de los resultados clínicos e histopatológicos que se iban obteniendo, desde terapias farmacológicas (por vía oral o infiltradas localmente), pasando por diferentes técnicas quirúrgicas (mediante las cuales se pretendía estimular las células del tejido intraarticular para promover dicha regeneración) hasta las recientes terapias basadas en ingeniería tisular, que mediante la obtención de células madre mesenquimales y con la ayuda de las características regenerativas del plasma rico en plaquetas y sus factores de crecimiento promueven la síntesis y regeneración de dicho tejido.

Palabras clave: Regeneración, cartílago, células madre, células mesenquimales, factores de crecimiento, Osteoartrosis.

ABSTRACT

Osteoarthritis is an intraarticular degenerative disease promoted by the increase in average life expectancy and continuous mechanical stress to which are submitted joints in our bodies. Such facts produce a change in the homeostasis of the aneural and avascular intraarticular cartilage. Those two last features are responsible for the lack of regenerative capacity of the cartilage.

In order to alleviate the symptoms and limitations of the cartilage degeneration, alternative therapies to repair and promote the joint cartilage have emerged in recent years.

These therapies have changed and progressed on the basis of the clinical and histopathological findings obtained over the years, from drugs therapies (orally or locally infiltrated) until different surgical techniques (which were intended to stimulate the cells of the joint tissue to promote its regeneration). Finally, new therapies based on tissue engineering; work by obtaining mesenchymal stem cells and with the help of the regenerative plasma (platelet-rich) characteristics and its growth factors promote the synthesis and regeneration of the tissues.

Key words : Cartilage, Regeneration, Repair, Stem cells, Cartilage, Growth factors, Osteoarthritis

INTRODUCCIÓN

Actualmente y según la Organización para cooperación y el Desarrollo económico, España es el país con mayor esperanza de vida al nacer en la Unión Europea. Dicha longevidad junto con la práctica deportiva, cada vez a edad más avanzada, han tenido como consecuencia un incremento en la incidencia de lesiones cartilaginosas intraarticulares.

Existen tres tipos de cartílago: hialino, elástico y fibroso, los cuales se diferencian fundamentalmente por la cantidad de sustancia amorfa que presentan y por el tipo de fibra que predomina en la matriz cartilaginosa ^[1]

El cartílago articular o hialino es un tejido resistente y elástico que actúa como un sistema de absorción de esfuerzos, disminuyendo así, la intensidad de los golpes en la placa subcondral. Es además, un tejido aneural, avascular y carente de vasos linfáticos, que debido a su composición y lubricación (mediante líquido sinovial) da lugar a que la fricción articular sea baja. Tanto dicha capacidad de amortiguación, como el bajo cociente de fricción son consecuencia de su histología y funcionamiento. ^[1]

En cuanto a su histología, el cartílago hialino está formado por una abundante matriz extracelular en la cuál los condrocitos se ubican en espacios llamados lagunas (Figs. 1 y 2). ^[1]

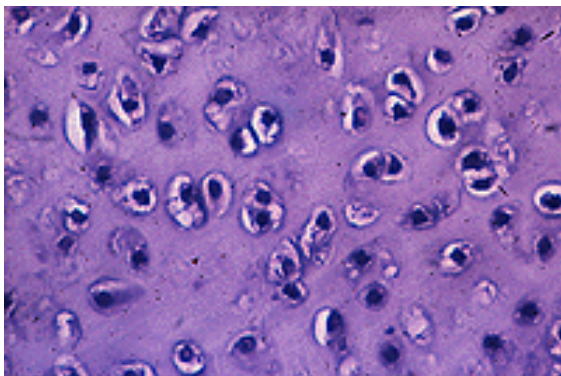


Figura 1

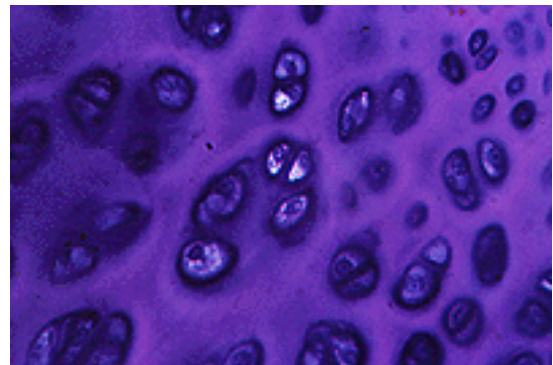


Figura 2

Los condrocitos sintetizan y secretan los componentes orgánicos de la matriz extracelular que son básicamente colágeno, ácido hialurónico, proteoglicanos y glicoproteínas, y según las características de la matriz se distingue cartílago hialino y fibroso. Existe además el cartílago elástico en el cuál la elastina forma parte de la matriz extracelular. ^[1]

Los vasos sanguíneos no penetran a la matriz cartilaginosa y los condrocitos se nutren con material que difunde desde de los capilares sanguíneos del tejido conjuntivo adyacente.

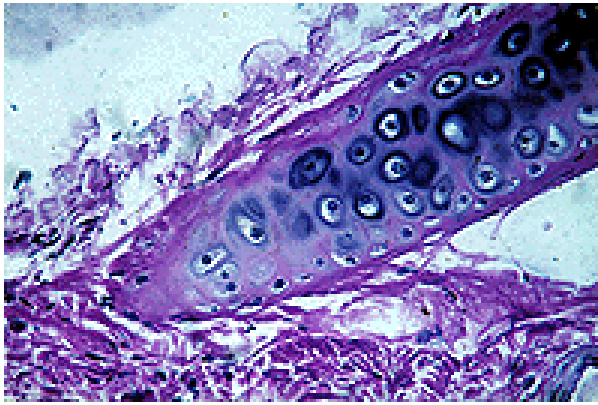


Figura 3

Cada placa o lámina de tejido cartilaginoso está rodeada por el pericondrio que corresponde a tejido conjuntivo denso en el cual se distingue una capa externa fibrosa, y una capa interna celular en la que se ubican las células que pueden dar origen a los condroblastos (Fig.3), que corresponden a precursores de los condrocitos y que difieren de ellos solo en su edad y en su mayor actividad de la síntesis de componentes de la matriz intercelular cartilaginosa.

Los condroblastos o condrocitos están compuestos por un ergastoplasma y un aparato de Golgi muy desarrollados y presentan vesículas y granos de secreción, lo cual guarda relación con su rol de sintetizar y secretar los distintos componentes de la matriz extracelular cartilaginosa (Fig. 4) que está formada principalmente por colágeno de tipo II, proteoglicanos de condroitín y keratan sulfato, ácido hialurónico y glicoproteínas.

Al disminuir su actividad de síntesis disminuye el desarrollo tanto del ergastoplasma como del aparato de Golgi, acumulan glicógeno y lípidos en su citoplasma y se les llama condrocitos (Fig. 5).^[2]

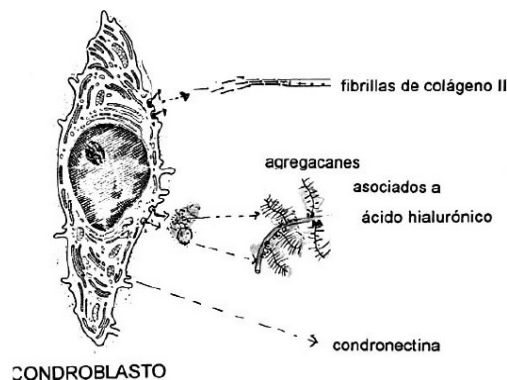


Figura 4

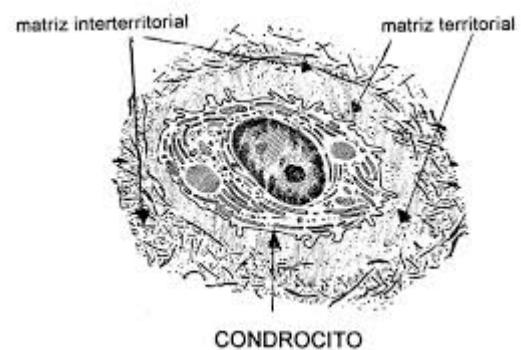
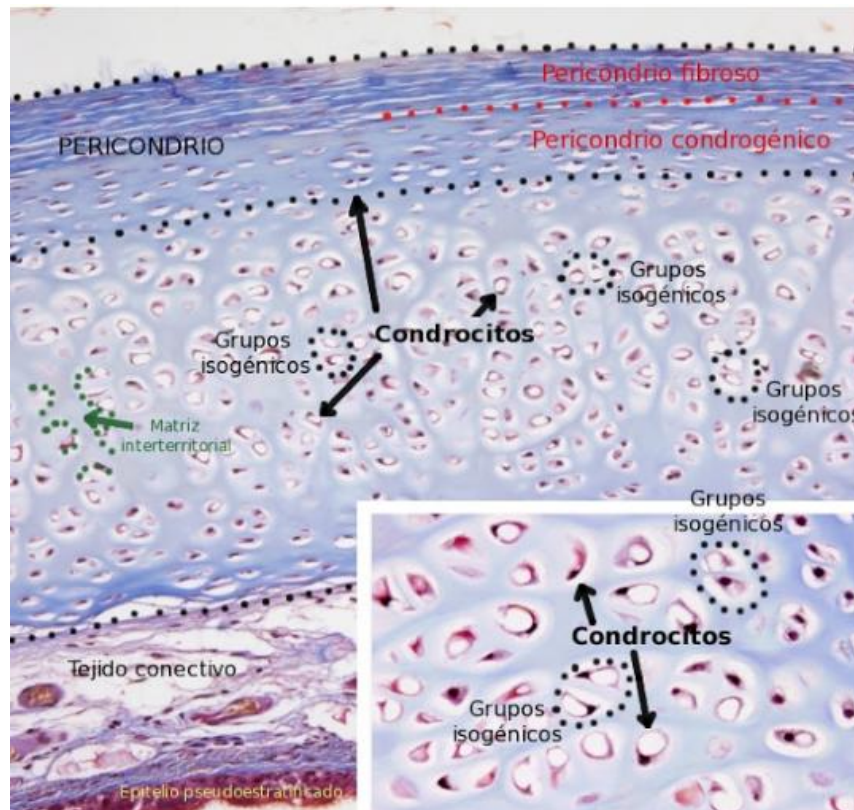


Figura 5

Por otro lado Matriz extracelular del cartílago tiene un alto contenido acuoso (65-80%) y está compuesta por proteoglicanos agregados a una macromolécula de Ác. Hialurónico (AH) y colágeno. Los proteoglicanos son los que confieren al cartílago su gran capacidad de hidratación; y las fibras de colágeno los mantienen encerrados en una malla consistente.^[2]



Este conjunto constituye una especializada estructura hidráulica que explica como el cartílago es capaz de nutrirse y soportar grandes cargas mediante un sistema de bombeo. (El sistema de bombeo consta de una fase líquida, en la que la Matriz extracelular (ME) es exprimida lentamente hacia la cavidad articular a través del tupido entramado de colágeno, como consecuencia de esto, el cartílago se deshidrata y se vuelve más denso y consistente. Cuando esta compresión cede, el agua y los nutrientes contenidos en el líquido sinovial vuelven a entrar a la ME, permitiendo a los proteoglicanos dilatarse otra vez y devolver al cartílago su conformación anterior)^[2]

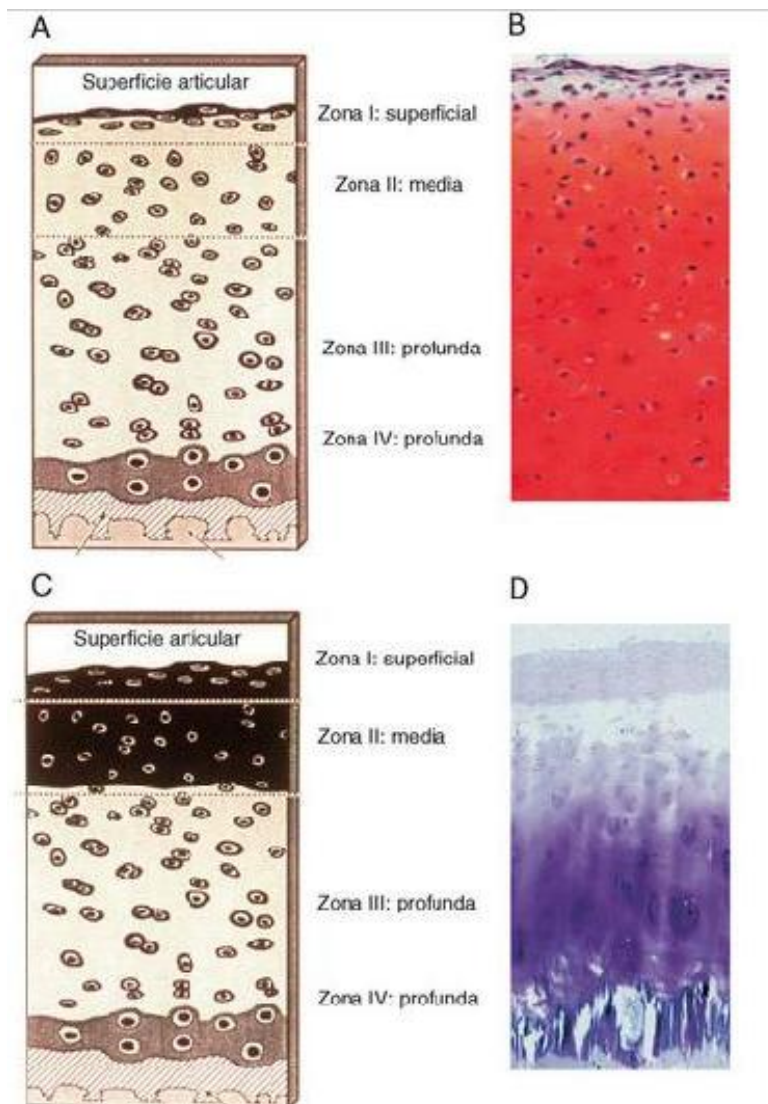
Sin embargo, a pesar de su importante función a nivel articular, el cartílago hialino es un tejido con muy poca capacidad de regeneración, seguramente debido a su falta de innervación y vascularización, así como su escasa movilidad celular, la densa matriz extracelular y el pequeño número de células progenitoras con las que cuenta.^[2]

Un ejemplo de patología degenerativa de las articulaciones que se caracteriza por la degradación del cartílago articular hialino es la **Osteoartrosis (OA)**. Ésta es la artropatía más frecuente, así como una de las diez enfermedades más discapacitantes en los países industrializados. A pesar de la presencia de células inflamatorias (habitualmente escasas), se considera que es una enfermedad en la que intervienen diferentes factores bioquímicos y metabólicos en personas con predisposición genética para su degradación. Dichos factores serían el sobrepeso, la longevidad de la población, la sobrecarga excesiva de articulaciones y la sobreutilización, junto con la avascularización y falta de innervación que tiene de por sí el cartílago hialino.^[3]

En la OA se producen diversos cambios morfohistopatológicos que comienzan con la proliferación de condrocitos produciéndose unos agregados, al mismo tiempo que aumenta el contenido de agua en la matriz y disminuye la concentración de proteoglicanos.^[4]

Posteriormente se produce fibrilación y cambio de distribución de la matriz en vertical y horizontal conforme se van degradando las capas superficiales de las moléculas de colágeno tipo 2. Por último, los condrocitos mueren y se desprenden porciones de espesor total del cartílago que entran en la articulación formando cuerpos libres (ratones articulares).^[4]

Las lesiones condrales tienen diferentes periodos clínicos en relación a la sintomatología, en un principio pueden alternar periodos asintomáticos, seguidos de periodos con molestias o dolor soportable. Además, y debido a su carácter degenerativo, a nivel celular se aprecian cambios como podemos ver a continuación.^[3]



Paneles A y B: en la capa superficial o zona I, los condrocitos son algo más pequeños y aplanados, están situados de forma paralela a la superficie articular. En la zona media o zona II, que representa entre el 60-40% de todo el cartílago, los condrocitos son algo más grandes, esféricos y se encuentran solos o en grupos. En la zona III o profunda, los condrocitos son más elípticos, forman columnas y se orientan perpendicularmente a la superficie. En la zona IV o calcificada, los condrocitos están más esparcidos.

Los paneles C y D muestran los cambios típicos del cartílago artrósico, se produce un descenso en el contenido de la matriz extracelular y del número de condrocitos, principalmente en las capas I y II. Esta hipocelularidad se ocasiona por un incremento en la apoptosis de los condrocitos artrósicos.

Rev Esp Reumatol. 2004;31:379

Hoy día, existe un total desconocimiento de la duración de la reparación del tejido articular dañado y de la relación coste-beneficio de las diferentes técnicas. De hecho muchas de las técnicas asociadas a la biotecnología que se utilizan están relacionadas con un alto coste y una alta morbilidad.



Por otro lado, es importante señalar que las lesiones articulares que no son tratadas evolucionan hacia una total degeneración articular, que dan una respuesta desde el hueso subcondral produciendo un tejido fibroso que tiene diferente composición al cartílago y que por tanto, no está capacitado para soportar las demandas de aguante de carga que supone la función del cartílago. Dichas lesiones conllevan a la pérdida de macromoléculas y la pérdida de ME produciendo finalmente una rotura de la membrana ósea.

OBJETIVOS

Actualmente y debido a un aumento en la incidencia de enfermedades degenerativas del tejido conectivo, especialmente del cartílago articular, asociado con la pobre capacidad de regeneración del mismo, existe un creciente interés sobre las diferentes técnicas para promover su regeneración y reparación.

Es necesario antes de empezar a profundizar en las diferentes técnicas existentes para la regeneración cartilaginosa intraarticular, resaltar la importancia de la misma, pues la respuesta de nuestro cartílago, al no poder regenerarse por sí mismo, consiste en la síntesis de un tejido fibroso que es incapaz de soportar las demandas funcionales a las que se ven sometidas nuestras articulaciones

Esta revisión pretende investigar y conocer mejor como actúan sobre el cartílago articular los diferentes métodos actuales utilizados para su regeneración. Contrastando las diferencias y determinando cuál podría ser, actualmente, el más efectivo e interesante a utilizar.

Resumen abreviaturas utilizadas a lo largo de la revisión para facilitar la lectura.

- OA : Osteoartrosis.
- ME : Matriz extracelular.
- AH : Ácido Hialurónico.
- MSC : Células mesenquimales.
- iPSCS : Células pluripotenciales alternativas.
- PRP : Plasma rico en plaquetas
- PPP : Plasma pobre en plaquetas.
- FRGP : Factores de crecimiento plaquetario
- TGF – B : Factor de crecimiento transformante
- FGF : Factor de crecimiento de fibroblastos.
- IGF : Factor de crecimiento de insulina

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo se han efectuado diversas búsquedas bibliográficas.

Se ha consultado la biblioteca Cochrane, de la que se ha obtenido información sobre la implicación y efectividad de determinados fármacos en la regeneración del cartílago intraarticular.

Se ha utilizado PubMed ,cuya búsqueda se ha restringido mediante diferentes palabras clave y filtros (como publicaciones de los últimos años , artículos tipo revisión...etc) obteniendo los siguientes resultados :

Keywords	Filtros	Resultado Nº artículos
Cartilage , Regeneration	_____	7336
Cartilage , Regeneration	Review; Free full text; published in the last 5 years; Human	194
Stem cell, Cartilage, Repair	_____	1537
Stem cell, Cartilage Repair	Review; Free full text; published in the last 5 years; Human	66
Growfactors , Cartilage, Regeneration, Osteoarthritis	_____	9
Growfactors , Cartilage, regeneration, Osteoarthritis	Review	1
Growfactors , Cartilage, regeneration	Review; Free full text; published in the last 5 years; Human	0

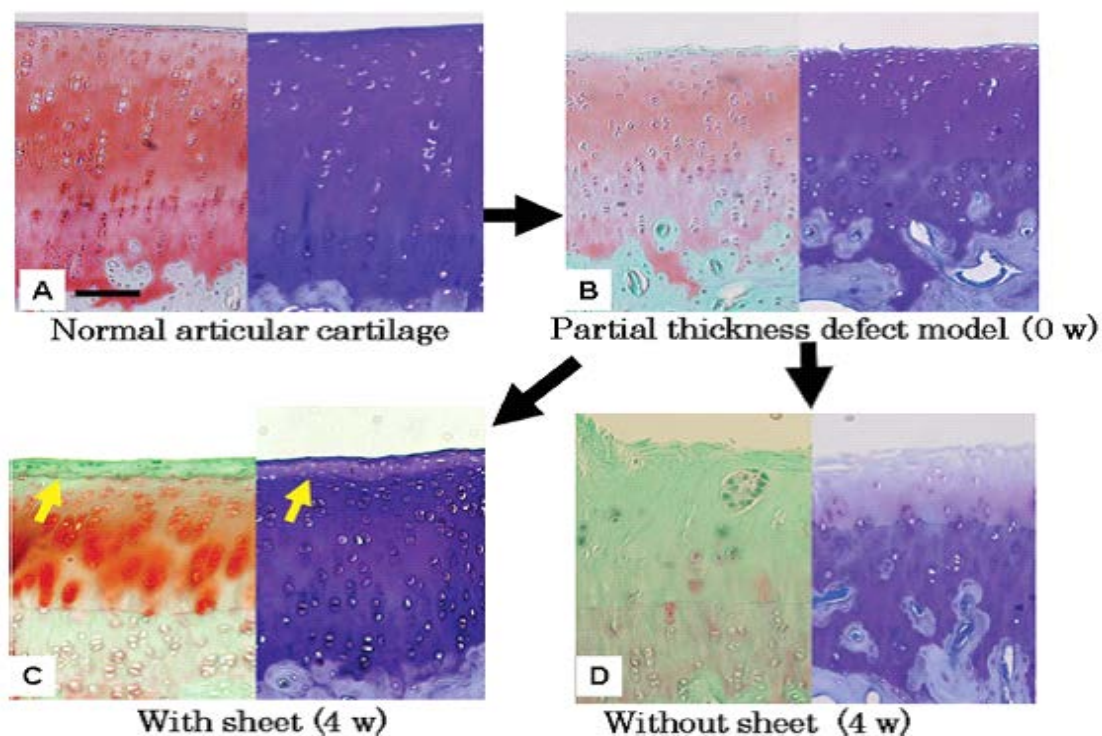
Hay que destacar el gran papel, que ha tenido en esta revisión, la publicación “A new biological approach to orthopedic surgery and sports medicine” aportando importantes conocimientos sobre el papel actual de los factores de crecimiento plaquetario en la regeneración del cartílago.

También mencionar otros libros de texto de los que se ha hecho uso como son “Histología básica Junqueira. Texto y atlas” o “Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional”.

RESULTADOS

Hemos podido comprobar que, en la indicación de los diferentes tratamientos para este tipo de enfermedades degenerativas, se deben establecer escalones terapéuticos en dependencia al grado de profundidad de afectación del cartílago, los síntomas y el tipo de tratamiento.

Cuando un paciente sufre una lesión de tipo condral, va experimentando cambios en la sintomatología, desde periodos asintomáticos, a leves molestias, terminando con dolor de más a menos soportable. Sin embargo, hoy día, no se sabe con bastante certeza la verdadera eficacia y la relación efectividad-coste de las diferentes técnicas empleadas en estos casos (tanto médicas como quirúrgicas).



[6]

Estos escalones consisten:

- En primer lugar, y en dependencia de los factores de riesgo (obesidad, sobrecarga articular, edad) se deben pautar medidas no farmacológicas, es decir, medidas higiénico dietéticas, pérdida de peso, caminar, posturas higiénicas...^[5]

En este escalón estaríamos refiriéndonos a una afectación condral grado 0-1

- Posteriormente y conforme van aumentando los síntomas, se va produciendo una afectación progresivamente más profunda del tejido condral (grado 2) que va aumentando los síntomas y la inflamación de la articulación afectada. Por todo ello, se establece tratamiento farmacológico para aliviar esos síntomas y bajar dicha inflamación. Dentro del tratamiento farmacológicos debemos establecer una serie de grupos^[5]:

- Fármacos de administración oral :
 - De acción rápida : AINES y paracetamol
 - De acción lenta (condroprotectores): Glucosamina, condrotin sulfato y diacerein
- Fármacos de administración intraarticular
 - Corticoides
 - Ácido hialurónico.
- El tercer escalón, y el principal punto de este trabajo, consiste en métodos regeneradores de dicho tejido condral, con una afectación grado 2-3. Entre estos métodos existen dos fundamentales ^[5]:
 - Regeneración del tejido cartilaginoso mediante células madres.
 - Regeneración del tejido cartilaginoso mediante factores de crecimiento plaquetarios.
- Nombraremos aquellas técnicas de tipo quirúrgico que se deben establecer como último escalón por grave afectación del espesor condral (grado 4) y en caso de limitación severa de la actividad. ^[5]

TERAPIA FARMACOLÓGICA DE REGENARACIÓN CONDRAL.

La **Glucosamina**, es un aminoácido natural que se encuentra presente en los proteoglicanos que forman el cartílago articular de los mamíferos. La función de los proteoglicanos y sus componentes es absorber el líquido contenido en la articulación y proporcionar elasticidad y capacidad de deformación al cartílago. ^{[7][9]}

Aunque la hemos clasificado como fármaco, en algunos países su administración se considera más bien como un complemento alimenticio.

En algunos ensayos clínicos se ha visto que administrando glucosamina en cultivos de condrocitos, favorece la producción de proteoglicanos y se produce un efecto condroprotector. Pero, ¿es este efecto cierto? , ¿Resulta eficaz la administración de glucosamina?

Según diversos estudios rdbdominzados en los que se comparan la glucosamina con placebo y otros fármacos como el condrotín sulfato, se ha visto que su administración a largo plazo si mejora la sintomatología. ^{[7][8]}

No obstante, sus efectos como regenerador de cartílago o como freno para impedir que dicha degeneración progrese, son nulos.

El **Condrotín sulfato**, que al igual que la glucosamina forma parte de la estructura del cartílago y más concretamente forma parte de los proteoglicanos. Es un compuesto disacárido de N-acetilgalactosamina y N-acidoglucurónico. Da al cartílago una mayor resistencia a la compresión que sufren las articulaciones debido a las fuertes cargas.

Tiene una actividad antiinflamatoria a nivel de los componentes celulares de la inflamación articular y promueve la estimulación de la síntesis de proteoglicanos y AH, queriendo así disminuir la actividad catabólica de los condrocitos, e inhibiendo algunas enzimas proteolíticas. Según un artículo de revisión de estudios sobre la eficacia del condrotín sulfato en el que se incluyeron 43 ensayos controlados aleatorios en los cuales se comparaba su efecto con el placebo se obtuvieron los siguientes resultados y conclusiones^[8]:

- El condrotín sulfato puede mejorar levemente el dolor articular en menos de seis meses y mejora el dolor de rodilla ligeramente en el 20% de los pacientes.
- Es probable que mejore la calidad de vida ligeramente puesto que tras la toma del mismo, después de 6 meses el índice de Lequesne mejora (índice que valora la discapacidad, y función de articulación) por reducción del dolor.
- Tiene poca o ninguna diferencia en cuanto a efectos adversos en relación con el placebo
- Por último a nivel radiológico se apreció que podría desacelerar ligeramente el estrechamiento del espacio articular (mm).
 - Los pacientes que tomaron condroitín sulfato tuvieron reducción de 0.18 mm menor de la amplitud del espacio mínimo que los que tomaron placebo.

La **Diacerína**, inhibe la producción y liberación de las enzimas que degradan el cartílago (colagenasa y estromelisin). Se han publicado pocos estudios que evalúen su eficacia. Uno de los más importantes es el ECHODIAH, en el que se realizó un seguimiento de 3 años comparando la diacerína con placebo; se concluyó que no existen diferencias entre la diacerína y placebo a nivel de sintomatología, capacidad funcional, y en el número de pacientes que solicitaron toma de analgesia y prótesis. En este estudio, lo que sí se percibió es una ligera modificación del deterioro articular, pero dado que no existen parámetros bioquímicos para monitorizar dicha progresión de la enfermedad, y que tras la medición de la reducción del espacio articular con radiografías de un modo subjetivo no se encontraron diferencias clínicas significativas, se concluyó que no existen estudios que demuestren la reducción sintomatológica artrósica a largo plazo, y se desconoce realmente si es realmente efectivo a nivel de modificación de estructura articular.^[8]

Por último, citaremos el **Ac. Hialurónico (AH)**. Éste es secretado de forma natural por las células de la membrana sinovial y ayuda a mantener la viscosidad del líquido sinovial, lubrica el cartílago y amortigua los choques. Disminuyendo la viscosidad del cartílago ayuda a mantener su elasticidad y mantiene las características del líquido sinovial intactas, frenando el proceso de degeneración.^[8]

Su administración es intraarticular, y se realiza mediante una inyección semanal durante 3 – 5 semanas. Una de las dudas más importantes acerca de la administración del AH, es si realmente tiene un efecto terapéutico farmacológico o mecánico, ya que el beneficio terapéutico excede la vida media del ácido del líquido sinovial. Según su composición existen dos tipos de productos : hialuronato sódico e hialino.

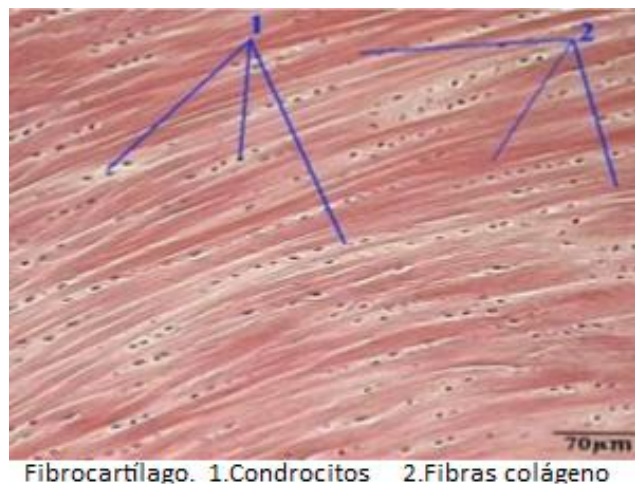
En cuanto a los estudios, existen estudios que comparan la eficacia del AH con placebo, corticoides, y entre ambos tipos de productos.^[8]

- En comparación con el placebo, el AH mostró una mejoría sintomática, funcional y generalizada mucho mayor que el placebo.^[8]
- En cuanto a la comparación con corticoides, no se ha demostrado mayor eficacia del hialuronato sódico, aunque sí existen estudios en los que se determinó que la eficacia del hialuronato aumenta con el tiempo.^[8]
- Entre ambos tipos de productos AH existen estudios que los comparan en cuanto a eficacia. Aunque se ha demostrado una mayor eficacia del hialuronato hialino, existen también otros estudios (Food and Drug Administration) que presentan objeciones.^[8]

TÉCNICAS INVASIVAS

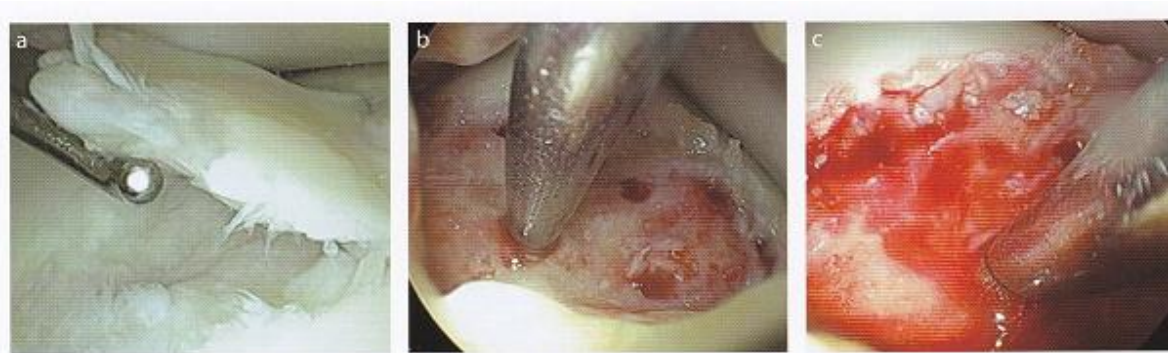
El proceso de regeneración por parte del cartílago es un proceso muy pobre debido a sus características tanto vasculares como de inervación. No obstante, sí que existe un proceso de reparación del mismo que se inicia mediante células mesenquimales indiferenciadas de la médula ósea del hueso subcondral. Se ha determinado que este proceso de reparación se divide según el grado o la profundidad de la afectación condral; de manera que si el defecto condral es pequeño será posible la reparación y generación de cartílago hialino, mientras que si el defecto es muy grande la reparación se llevará a cabo mediante tejido fibrocartilaginoso.

Por este motivo y tras identificar esta forma de reparación o regeneración, surgieron técnicas invasivas y/o quirúrgicas que promovían la estimulación del tejido subcondral.



Fibrocartilago. 1. Condrocitos 2. Fibras colágeno

1. En primer lugar **técnicas** básicamente **quirúrgicas**. Estas técnicas implicaban punción y/o perforación de la placa subcondral para promover así que las células mesenquimales indiferenciadas iniciasen dicha regeneración tisular.^{[10][11]}
 - a. Microfracturas
 - b. Perforación de pride
 - c. Artroplastia xaberon



TÉCNICAS DE MICROFRACTURAS PARA PROMOVER LA REGENERACIÓN CONDRAL Y SUBCONDRAL

Aunque en principio, pudieron parecer beneficiosas, pronto se vio que dicha regeneración era en su práctica totalidad mediante tejido fibrocartilaginoso, el cual es desorganizado y carece de las características de elasticidad y resistencia mecánica e incluso bioquímicas, que requiere el tejido cartilaginoso intraarticular y que con el tiempo terminara descomponiéndose precisando otras técnicas como la implantación de prótesis^{[11][12][13]}

2. A partir de aquí, surgieron entonces **técnicas basadas en trasplantes celulares**. Como el **trasplante osteocondral autólogo**, no obstante, resultó ser un procedimiento complejo y difícil, que consistía en la obtención de tejido condral de otras articulaciones. En este contexto se determinó que la principal desventaja consistía en que las articulaciones de las cuales se obtenía dicho tejido no se encontraban sometidas a las mismas situaciones de sobrecarga y movimiento y por tanto, el tejido obtenido no tenía las mismas propiedades, ni el grosor que se precisaba. Se puede considerar una opción terapéutica alternativa pero tiene un alto coste y conlleva riesgos añadidos como todas las técnicas invasivas y de trasplante (infección y rechazo inmunológicos) así como la dificultad añadida de la obtención del tejido (condrocitos).^{[11][12]}

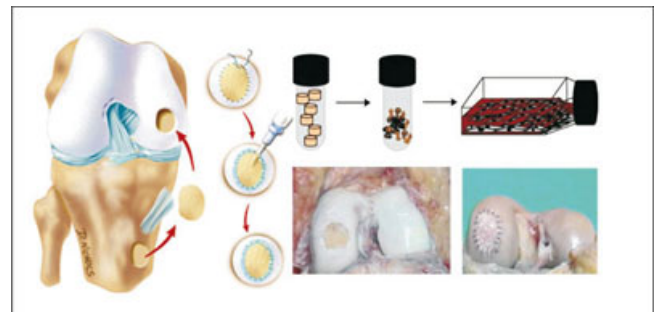


Fig. 2. Procedimiento necesario para realizar el injerto autólogo de condrocitos, que se inicia con la extracción de la muestra y finaliza con la realización del colgajo de periostio. Kiviranta³¹ y Fuentes-Boquetey Cols.³²

Por todo ello, y debido a las limitaciones antes mencionadas han surgido técnicas alternativas que apuestan por la regeneración del cartílago hialino (intraarticular) mediante células madres.

REGENERACIÓN CONDRAL MEDIANTE CÉLULAS MADRE

Las células madre son células pluripotentes a partir de las cuales surge la generación de los diversos tejidos de nuestro organismo.

En relación con el tejido condral contamos con dos células principales, las células madre embrionarias y las células pluripotenciales alternativas (iPSCs), entre las cuales destacan las células mesenquimales (MSC)^[15]

Las células madre embrionarias son células pluripotenciales que derivan de la masa interna del blastocito de la médula ósea. Estas células poseen una característica de auto-renovación importantísima y que puede dar lugar a la formación del tejido cartilaginoso en el campo de la ingeniería tisular, no obstante, estas células utilizadas como técnica de regeneración llevan consigo una serie de desventajas como puede ser, por un lado la incompatibilidad inmunológica y por otro, la formación de teratomas y las diversas preocupaciones éticas.^[17] Por ello, se comenzó a utilizar las iPSCs, para evitar dichos conflictos éticos y/o problemas de inmunocompatibilidad.^{[17][23]}

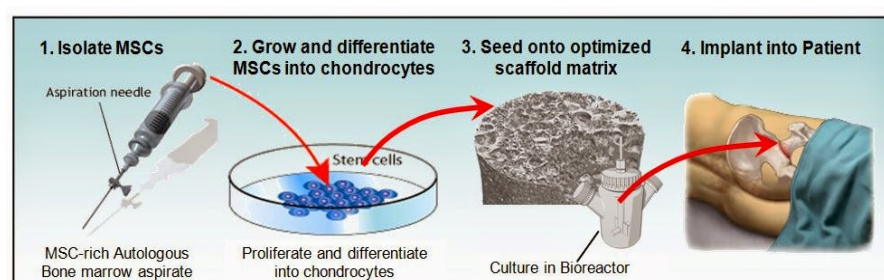
Dentro de estas células pluripotenciales alternativas, las más importantes y las que suponen un punto principal a la hora de tener en cuenta la ingeniería tisular y la regeneración condral son la MSC.



Las MSC son células no hematopoyéticas que derivan del tejido de la médula ósea. Como cualquier otro tipo de células madre poseen dos propiedades importantes como son la renovación a largo plazo y la capacidad de diferenciarse a lo largo de múltiples linajes celulares que componen distintos tejidos (óseo, cartilaginoso o adiposo)^{[14][17]}

Diferentes investigaciones han demostrado que las células mesenquimales se encuentran en baja cantidad del material aspirado en médula ósea. No obstante, a pesar de su número limitado, estas células son fácilmente ampliables a través de técnicas de cultivo.

El cultivo primario de las MSC es heterogéneo y contiene múltiples colonias con varias capacidades de diferenciación. Según un estudio se vio que dos tercios de las células expuestas o extraídas pueden diferenciarse en tejido cartilaginoso y/o condrogénico.^{[17][23]}

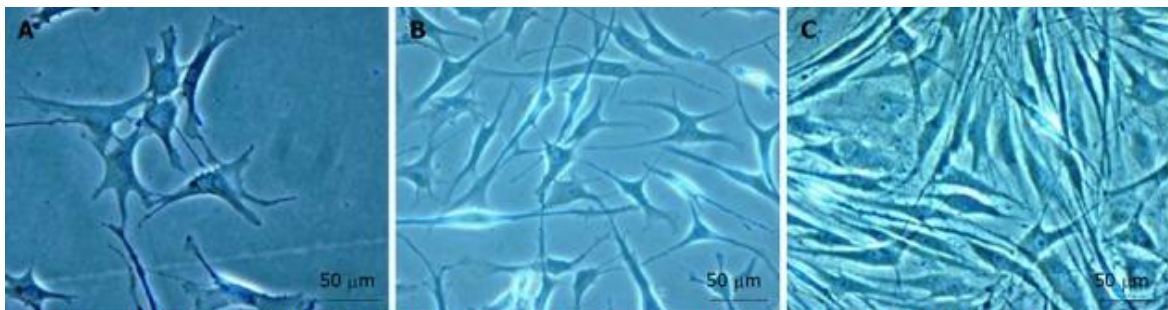


La propiedad de diferenciación condrogénica se encuentra en una de sus primeras capacidades y para promover o mantener la diferenciación cartilaginosa de las células, existe un requisito primordial, que es proporcionar una condensación celular 3D en la que las células experimenten un microambiente de baja tensión de oxígeno. Esto consiste en un cultivo actual de ingeniería tisular mediante el cual se promueve la síntesis de MSC a través sustratos con estructuras 3D que pueden ser de origen artificial– ac.poliglicolico, ac.polilactico o polieten glicol – o de origen naturales – alginato, gelatina y fibrina-. Tras varios estudios se prefieren los sustratos naturales porque proporcionan mayor viabilidad celular y permiten obtener mejores resultados.^{[17][23]}



Recogida material sustrato natural 3D (FIBRINA)

Actualmente la técnica de diferenciación condrogénica de células mesenquimales es el cultivo micromasa que se utilizó en 1998. Muchos autores dicen que este tipo de técnica permite promover el crecimiento de condrocitos sin que esto suponga un problema en la diferenciación celular.^{[16][17][23]}



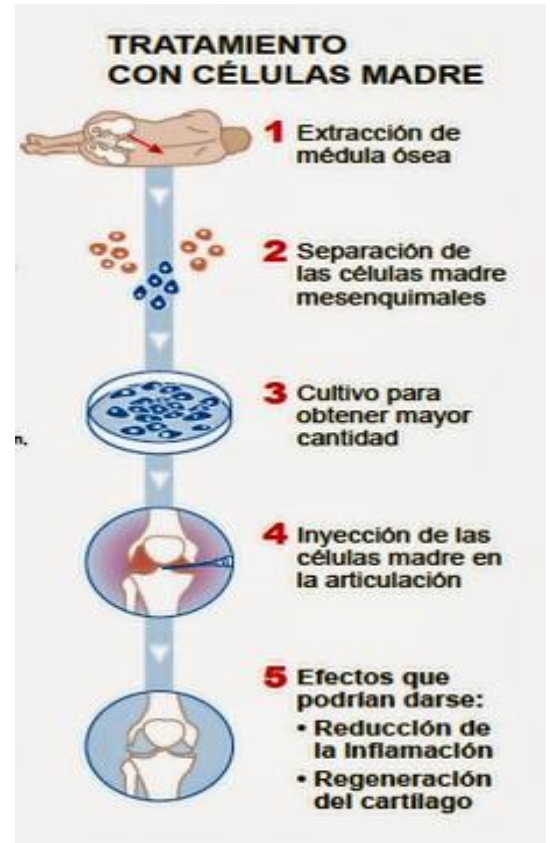
Mesenchymal stem cells development. A: First day of culture; B: Third day of culture; C: One week of culture. Magnification x 40; Scale bars: 50 µm.

En esta técnica las células se colocan en un tubo y posteriormente se centrifugan en un agregado condensado. A continuación se añade inductores condrogénicos apropiados para promocionar la diferenciación de las mismas, como son el TGF- β 3 (factor de crecimiento transformante) y FGF (el factor de crecimiento de los fibroblastos) y diversas proteínas morfogenéticas del hueso que induce a la óptima la diferenciación de los condrocitos. Existen también demostraciones de que FGF-2 en combinación con dexametasona mejora la producción de colágeno tipo II, glucosaminoglucanos y agregano, así como que el plasma rico en plaquetas posee efectos condrogénicos debido a la presencia de FGF-2 y TGF- β 2.^{[17][23]}

Otro dato importante que debemos tener en cuenta es que las MSC se encuentran en muchos tejidos del cuerpo, que pueden ser considerados células fácilmente disponibles para su aplicación en la medicina regenerativa. Estos tejidos son el adiposo, el hueso trabecular, la membrana sinovial, el músculo esquelético e incluso los dientes. Entre estos destacarían el tejido adiposo y la membrana sinovial (que además de la médula) se consideran una fuente de células madre con potencial condrogénico.^{[19][23]}

El tejido adiposo cuenta con una gran ventaja y es la posibilidad de obtener un gran número de células mesenquimales con mínima morbilidad y complejidad. Por otro lado la frecuencia de una MSC en médula ósea de un adulto varía entre 1 cada 50.000 o 1 cada 100.000 células, mientras que en tejido adiposo encontramos 1 MSC cada 100. Por todo esto, el tejido adiposo se considera una opción alternativa a la médula ósea en las estrategias de regeneración de tejido cartilaginoso basado en MSC.^{[16][17][19]}

En cuanto a la membrana sinovial se ha visto que posee células con potencial multilínea, es decir, que contiene células que tras ser estimuladas pueden realizar condrogénesis mediante los inductores adecuados. En un estudio se mostró que las células derivadas de la membrana sinovial tienen mayor potencial condrogénico que las células mesenquimales de la médula ósea. Por otra parte, en un estudio de seguimiento de los mismos autores, indicaron que las MSC derivadas de la membrana sinovial producen un cartílago consistentemente más grande que las derivadas de la médula ósea de los mismos pacientes.



Como bien es conocido, las MSC poseen un alto potencial de homing (proceso esencial por medio del cual las células migran y se implantan en el tejido en el que tendrán efectos funcionales y de protección) que ayuda a reparar el tejido de dos maneras. En primer lugar, mediante la diferenciación de las células del tejido y la restauración de morfología y función. Y en segundo lugar mediante la secreción de una amplia gama de factores bioactivos que propician la creación de un entorno de reparación con efectos antiapoptóticos, la función inmunoreguladora y la estimulación de la proliferación de las células progenitoras endoteliales.^{[16][17]}

Las MSC constituyen una forma de terapia génica que podría considerarse una estrategia prometedora para la promoción eficiente de regeneración en los defectos del cartílago. En este contexto, las MSC fácilmente podrían ser introducidas por vectores virales. La terapia génica basada en MSC ofrece algunas ventajas para la reparación del cartílago articular. Además, esta terapia génica es un enfoque aplicable para suministrar genes con mecanismos de acción complementarios (*es decir*, condrogénicas y factores proliferativos) en un defecto de cartílago.^{[17][18][19]}

En muchos estudios, la entrega de genes mediada por células mesenquimales se ha aplicado para la reparación de cartílago usando una variedad de factores de crecimiento condrogénicos.^[17]

Durante los últimos años, se han hecho intentos valiosos para evaluar el potencial MSC en la regeneración de defectos de cartílago articular. A continuación se describen situaciones en las que se han utilizado las células mesenquimales para la regeneración condral intraarticular en humanos con OA.^[17]

Esta enfermedad implica progresivamente a el cartílago articular, el hueso subcondral, los ligamentos y la membrana sinovial. En este contexto, en un estudio en el que se comparó un grupo de pacientes con dicha enfermedad tratados con células mesenquimales de médula ósea y un grupo control sin dicho tratamiento , aunque clínicamente no existió diferencia entre ambos grupos los resultados fueron significativos en cuanto mejoría de las características histológicas de dicho cartílago.^[17]

En el estudio mencionado anteriormente, las células mesenquimales se introdujeron a través de cirugía en el área defectuosa. Otros autores han intentado introducir las células por inyección. Usando este método a través de una inyección intraarticular de MSC mesenquimales en la rodilla de un paciente con OA de 46 años de edad, se pudo comprobar que el dolor se había reducido hasta el 90% a los dos años de la inyección.^[17]

Otro estudio utiliza esta estrategia para introducir las células en las articulaciones de rodilla de cuatro pacientes con artrosis y observaron que era un método alentador. También inyectaron MSC autólogas en seis pacientes voluntarios femeninos con OA de la rodilla y observó los resultados más satisfactorios.^[18]

No obstante, las células mesenquimales tienden a adquirir, durante su cultivo e inducción condrogénica, propiedades hipertróficas. Esto pone de manifiesto la posibilidad de una mayor diferenciación celular hacia hueso endcondral, no obteniendo por tanto, resultados histopatológicos óptimos que repercutirán indudablemente la sintomatología del paciente.^[25]



Corte histológico de cartílago. Señalado por la N°1 se aprecia un condrocito hipertrofiado.



Hipertrofia de condrocito

REGENERACIÓN CARTILAGO ARTICULAR MEDIANTE FACTORES DE CRECIMIENTO PLAQUETARIO

¿QUÉ ES EL PLASMA RICO EN PLAQUETAS? ¿CÓMO SE OBTIENE? ¿QUÉ SON LOS FACTORES DE CRECIMIENTO PLAQUETARIO?

Como bien hemos visto hasta el momento, el tratamiento adecuado de las lesiones de cartílago sigue siendo un desafío enorme, tanto en manejo farmacológico del dolor y la inflamación, como en el avance de los diferentes procedimientos y técnicas quirúrgicas.

Por todo ello, y tras hablar del papel de las células mesenquimales en la reparación del cartílago, nos centraremos ahora en una terapia biológica basada en el Plasma Rico en Plaquetas. (PRP)^{[20][22]}

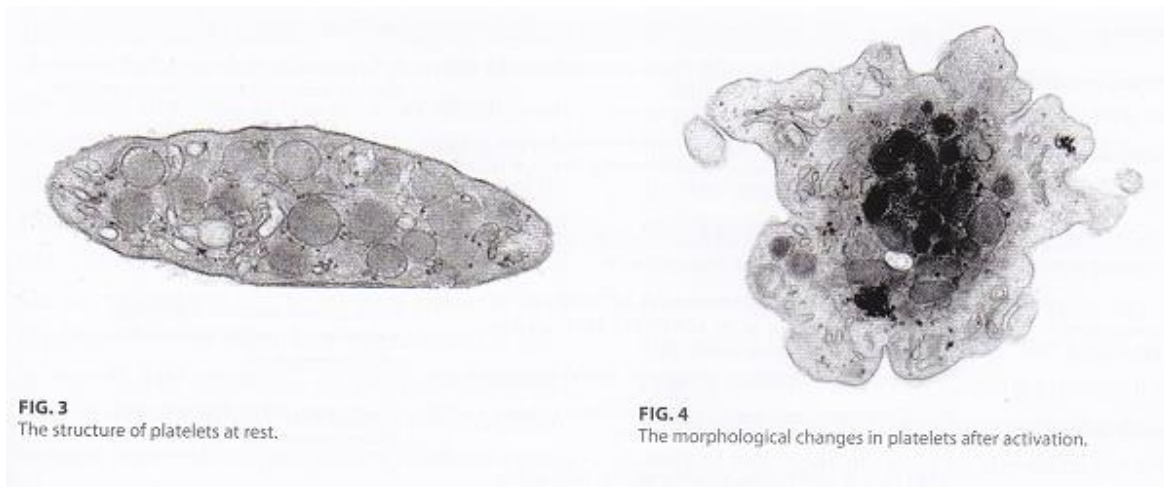
La definición universalmente aceptada de PRP en términos de concentración de plaquetas y la presencia o ausencia de leucocitos y/o eritrocitos es deficiente. El PRP es básicamente un concentrado de plaquetas autólogas dentro de una suspensión de plasma cuya composición se determina según la pureza del método de obtención. Los productos del PRP contienen además concentraciones aumentadas de plaqueta por encima del nivel basal, leucocitos y eritrocitos cuya concentración varía ampliamente desde la ausencia a la presencia en distintas cantidades.^{[20][22]}

Las plaquetas (células sanguíneas que se encargan de la coagulación de la sangre y que juegan un papel fundamental en la reparación y regeneración de los tejidos y estructuras dañadas) almacenan y sintetizan una serie de proteínas bioactivas conocidas como factores de crecimiento plaquetario (PRGF). Existen cientos de factores de crecimiento de este tipo como se puede ver a continuación^{[20][22]}

Table 1. Primary platelet and plasma contents and their biological functions in tissue regeneration [28,46].

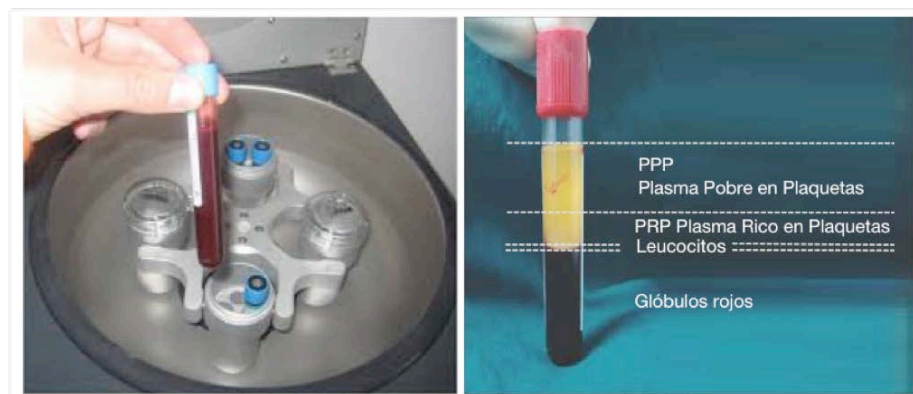
Category	Name or acronym of the molecule	Biological function
Adhesive proteins	VWF + pro-peptide, Fibrinogen (Fg), Fibronectin (Fn), Vitronectin (Vn), Thrombospondin-1,-2 (TSP-1, -2), laminin-8	Cell contact interaction, extracellular matrix composition
Proteases and anti-proteases	Tissue inhibitor of metalloprotease 1-4 (TIMPs 1-4), metalloprotease-1,-2,-4,-9 (MMP-1,-2,-4,-9), ADAMTS13, ADAMTS10,17, serpin proteinase inhibitor, platelet inhibitor of FIX, C1 inhibitor, α 1-antitrypsin	Angiogenesis, vascular modelling, regulation of cellular behaviour
Growth and mitogenic factors	Platelet-derived growth factor (PDGF), Transforming growth factor β 1 and β 2 (TGF β 1, β 2), Epidermal growth factor (EGF), Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), Vascular endothelial growth factor A and C (VEGF A, C), Basic fibroblastic growth factor (FGF-2), Hepatocyte growth factor (HGF), Bone morphogenetic protein -2,-4,-6 (BMP-2,-4,-6), CTGF, SCUBE1, IGFBP3	Chemotaxis, cell proliferation and differentiation, angiogenesis
Chemokines, cytokines and others	RANTES, IL-8, MIP- α , ENA-78, MIP-2, MCP-1, MCP-3, SDF-1 α , PF4, β -TG, pro-platelet basic protein (PBP), NAP-2, connective-tissue-activating peptide III T, angiopoietin-1, High mobility group box 1 (HMGB1), IL-6sR, endostatin, osteonectin, bonesialoprotein, osteoprotegerin	Regulation of angiogenesis, chemotaxis, vascular modelling, cellular interaction, bone formation
Membrane glycoproteins	alphaIIb beta 3 (α IIb β 3), alphaV beta3 (α V β 3) PECAM-1, most plasma membrane constituent, receptors for primary agonists, CD63, CD40L, tissue factor, P-selectin, furin, GLUT3, semaphorin 4D, TLT-1, TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL), syntaxin-2, SANP23	Platelet aggregation and adhesion, endocytosis of proteins, secretion, inflammation, thrombin generation, platelet-leucocyte and platelet-vascular cell interactions
Others	Content of dense granules: ATP/ADP, calcium, serotonin, histamine	Fibrin formation, capillary permeability, vascular local regulation

La obtención de los factores de crecimiento es sencilla. Se realiza mediante extracción de sangre. No es necesario que el paciente esté en ayunas, o siga una dieta especial para la extracción. La cantidad de sangre a extraer dependerá de la zona a tratar. ^{[20][22]}



Para obtener los mejores resultados en cuanto del PRP se utiliza la tecnología PRGF-Endoret que se basa en la preparación de un plasma 100% autólogo enriquecido en plaquetas cuya aplicación en las zonas tisulares dañadas permite acelerar la regeneración de un gran número de tejidos sin efecto secundario alguno. ^{[20][22]}

Una vez extraída la sangre procedemos a centrifugarla a una velocidad y tiempo predeterminado, de tal forma que la sangre total se divida en las distintas fracciones que la componen dependiendo de su peso molecular. En la parte inferior del tubo se sitúan los glóbulos rojos debido a su mayor peso molecular. Inmediatamente sobre ellos, formando una fina capa blanquecina se encuentran los glóbulos blancos, y por encima el plasma de color amarillo transparente ^{[20][22][23]}



Si dividimos la fracción del plasma en tres porciones iguales, en el tercio inferior se produce una concentración de plaquetas entre dos y cuatro veces superior a la habitual en sangre total, es el Plasma Rico en Plaquetas (PRP). En el tercio medio del suero la concentración plaquetaria es similar a la encontrada en sangre total, y finalmente en el tercio superior la concentración plaquetaria es inferior a las dos anteriores. La unión de las porciones media y superior conforman el denominado Plasma Pobre en Plaquetas (PPP).

Cuando un tejido se lesiona (fractura, esguince, distensión) las **plaquetas** acuden por el torrente sanguíneo a la zona lesionada. Inicialmente se activan al contactar con las fibras de colágeno rotas, y al activarse se adhieren unas a otras formando un coágulo limitando la hemorragia y la progresión del daño. De forma simultánea al activarse comienzan a liberar al exterior el contenido de unos gránulos que se encuentran en su interior (gránulos alfa). Estos gránulos están rellenos de PDGF de los que hay descritos más de cien diferentes (TGF-B1, FGF, IGF..) cada uno de ellos con una función diferente, pero **actuando en conjunto** con un único propósito: estimular la regeneración de los tejidos dañados^{[20][22][23]}

La estimulación de la regeneración del daño tisular se realiza mediante tres mecanismos diferentes^{[20][22][23]}:

1. **Estimulando la multiplicación de las células sanas** que rodean a la lesión.
2. **Aumentando el riego sanguíneo a la zona** al estimular la formación de nuevos vasos.
3. **Activando a las células madre** que hay en la zona para que se diferencien, cambien convirtiéndose en células del tipo de las del tejido dañado

Este es un mecanismo lento y progresivo que va consiguiendo poco a poco que las lesiones sanen, y lo que es más importante, sin que quede tejido cicatricial, sino sustituyendo la lesión por tejido sano normal.

Puesto que el **PRP** es autólogo, bioreabsorbible, biocompatible, y libre de leucocitos y glóbulos rojos, los PRGF son la mejor medida entre todos los materiales de ingeniería de tejidos. El plasma rico en plaquetas también ha demostrado consistentemente su seguridad y buenos resultados en la regeneración de diferentes tejidos. Por lo tanto, la aplicación de plasma rico en plaquetas a las articulaciones afectadas está destinado a activar e imitar el proceso biológico de cicatrización de los tejidos basado principalmente en la influencia sinérgica que los factores de crecimiento pueden ejercer sobre los tejidos de las articulaciones como lo hacen en el desarrollo y la homeostasis del cartílago.^[21]

Con el tratamiento mediante factores de crecimiento plaquetario se pretende reproducir y amplificar el mecanismo natural de curación, llevándolo a zonas en las que por tener una pobre vascularización no puede producirse y además multiplicando su potencial, al aportar un concentrado de factores tres o cuatro veces superior al de su concentración normal en sangre.^[22]

¿ CÓMO ACTUAN ESTOS FACTORES DE CRECIMIENTO PLAQUETARIO A NIVEL DEL CARTILAGO ARTICULAR?^{[21][22]}

Los PGFP son proteínas moduladoras bioquímicas y reguladoras que contribuyen a la regeneración del tejido cartilaginoso dañado.

El Factor de crecimiento transformante b (TGF-b) se ha demostrado que desempeña un papel anabólico en la reparación del cartílago. En particular, TGF-b1 el principal factor de crecimiento dentro de PPR y uno de los más importantes en la regeneración del cartílago, estimula tanto la condrogénesis de revestimiento sinovial y el hueso MSC como la actividad sintética de los condrocitos con la matriz de deposición. Por otra parte, TGF-b1 contrarresta la actividad

catabólica de IL-1 β incluyendo la degradación del colágeno tipo II y proteoglicanos producido por los condrocitos y aumenta la expresión del fenotipo de los condrocitos.

Por otro lado, existe un factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) que es otro componente de PRP que posee un efecto anabólico potente sobre el metabolismo del cartílago articular y se requiere su presencia para mantener la integridad del cartílago articular. Además de la influencia positiva de IGF-1 en la reparación de extensas áreas de cartílago y la protección de la membrana sinovial de la inflamación crónica dañada, el IGF-1 es, un potente factor quimiotáctico para los condrocitos, estimula la síntesis de la matriz extracelular en la OA humana, pero no evita el catabolismo matriz. Por otra parte, su presencia en el cartílago aumenta el efecto de otros factores de crecimiento presentes en el cartílago articular.

Los resultados de la aplicación del PRP y sus factores de crecimiento en la reparación del cartílago basa su evidencia en la ciencia básica, así como en los niveles preclínicos y clínicos de la práctica.

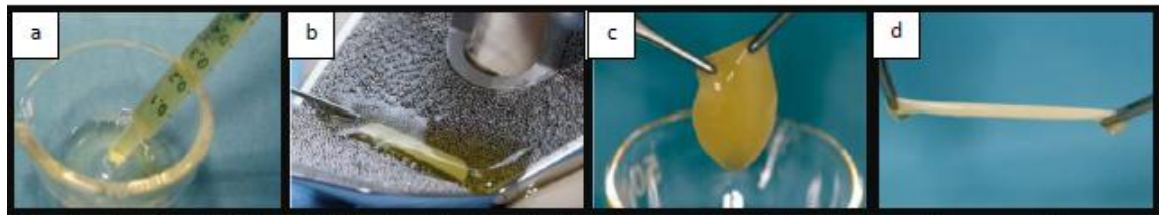
- El tratamiento de condrocitos porcinos maduros *in vitro* con L-PRP estimula la proliferación celular y la síntesis de colágeno y glicosaminoglicanos.
- La presencia de PRGF (producto liberado sin leucocitos en cultivos de sinoviocitos) humanos osteoarttríticos mejora la síntesis de AH en comparación con sinoviocitos cultivados en un medio pobre en plaquetas.
- En un estudio llevado a cabo sobre los condrocitos osteoarttríticos humanos cultivados con diferentes medios, el medio enriquecido con PRP demostró ser más eficaz que otros. En dicho estudio se observó que había aumento de la proliferación celular, revirtiendo y restaurando un fenotipo normal de condrocitos, sin que se desarrollara hipertrofia.
- Además, PRP disminuyó la expresión de COX2 y CXCR4 genes diana, cuyos productos podrían estar involucrados en el control de la quimiotaxis de las células inflamatorias tales como monocitos, reduciendo así la inflamación local.
- En otro estudio reciente se determina que tras el cultivo de fibroblastos sinoviales que se incubaron con plasma rico en factores de crecimiento (Endoret) + AH se indujo un mayor incremento en la migración de células sinoviales en comparación con la respuesta a AH sola.



INFILTRACION FACTORES DE CRECIMIENTO

Por lo tanto, se ha sugerido que el tratamiento de la OA podría llevarse a cabo utilizando una combinación de factores de crecimiento en un intento de corregir la matriz extracelular a través del comportamiento de las células.

El potencial de la tecnología de regeneración endógena *in situ* (Endoret) para la medicina regenerativa ha dado resultados clínicos positivos y prometedores.



Formatos de PRP y PRGF de PRGF®-Endoret® (a. líquido filtrado para colirio, b. líquido inyectable para infiltraciones, c. coágulo de fibrina para soporte y relleno, d. fibrina para sellado)
<https://www.utbproject.org/galeria/Libro%20Publi%20Trauma.pdf>

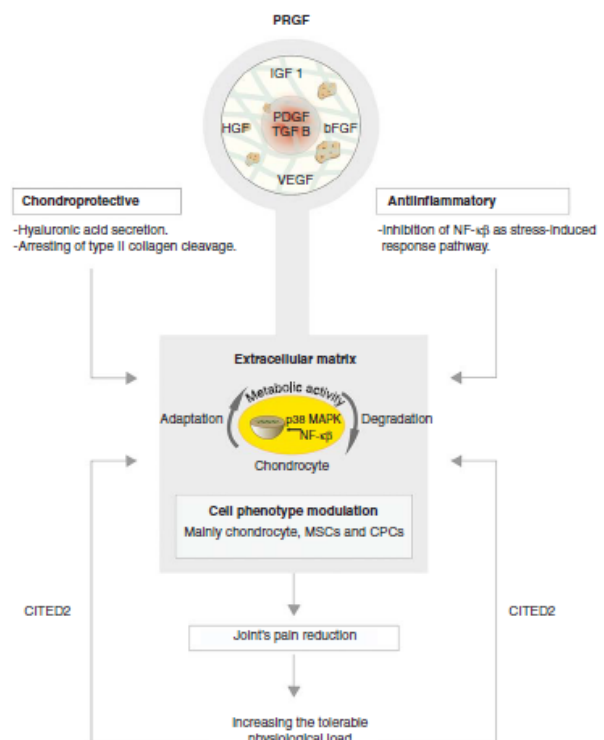
Las sucesivas inyecciones intraarticulares de plasma rico en plaquetas en la articulación de la rodilla de pacientes con OA han mostrado reducciones significativamente mayores en el dolor de rodilla y la rigidez , así como mejora de la función física, incluso en comparación con ácido hialurónico (HA).

En estos ensayos clínicos, el marcador utilizado para valorar la mejora de la OA fue la sintomatología (dolor). Los ensayos no evaluaron la influencia de Endoret en la histológica y la composición molecular del cartílago artrósico.

El PRP abre una nueva terapia en la OA para mejorar la enfermedad, pero hay que tener en cuenta que aunque sea una parte clave también influyen otros factores sistémicos como déficits mitocondriales que pueden afectar a la vulnerabilidad del conjunto.

La evolución clínica ha demostrado que el uso de esta técnica es segura y eficaz. Teniendo en cuenta los resultados globales de la ciencia básica, en preclínica y en pacientes artrósicos, nos lleva a sugerir cuatro efectos sinérgicos sobre el contexto osteoartrósico:

1. En primer lugar, hay un efecto condroprotector de la articulación sinovial. Ello es debido tanto a la secreción de AH como a la detención de colágeno lo que contribuyen a mantener la homeostasis del cartílago articular.
2. En segundo lugar, vemos un efecto anti-inflamatorio en los condrocitos humanos sobre la base del efecto de HGF ambos presentes en PRP y secretada por los sinoviocitos.
3. En tercer lugar, hay una modulación fenotípica de los condrocitos que impiden la diferenciación hipertrófica y los mantiene en un estado detenido. Posteriormente las MSC promueven la diferenciación condrogénica una vez que han migrado desde áreas vasculares (sinovial y el hueso subcondral) hacia áreas lesionadas bajo la acción de PRP GFs tales como TGF- β y IGFs o FGF-2.



4. En cuarto lugar, al atenuar y reducir el dolor el nivel de actividad física de la articulación puede mejorar y aumentar la carga fisiológica tolerable para las articulaciones. El aumento de la carga física tolerable podría implicar un efecto condroprotector ya que se ha demostrado que la carga mecánica moderada tiene un efecto anticatabólico en el cartílago articular a través de ya sea la acción de CITED2 o por la supresión de la activación de NF-KB y, de esta manera, puede mediar el efecto anti-inflamatorio de movimiento de la articulación moderada.

Pero no todos los PRPs son los mismos, y en un ensayo clínico realizado que comparó la eficacia y seguridad de las inyecciones intraarticulares de Endoret contra un leucocito-PRP en el tratamiento de la OA, los pacientes tratados con Endoret tenían menos efectos secundarios que los tratados con leucocitos-PRP cuyos pacientes presentaban más dolor e hinchazón.^[24]

De todo ello se deduce el importante papel que juegan los factores de crecimiento, las plaquetas autólogas y los productos del plasma tanto en la OA como en el proceso de reparación del cartílago articular.

¿ QUÉ DEBEMOS TENER EN CUENTA PARA EL FUTURO EN EL TRATAMIENTO DE LA OA mediante PRP?^{[21][22]}

En primer lugar que dentro de la unidad biológica hueso-cartílago, el cartílago articular debe considerarse solo como una parte en el tratamiento de la OA; pues el hueso subcondral, fuente de células migratorias y de factores de señalización (factores de crecimiento y citoquinas), debe incluirse como objetivo adicional en el tratamiento de la OA con Endoret.

Por otro lado existen pocos estudios que determinen cambios beneficiosos a nivel histopatológicos. Concretamente en una revisión de 2013, se contrastaron estudios en los que sí había reparación de cartílago hialino cuando se utiliza el PRP como complemento a una microfractura de lesiones condrales, así como un aumento de deposición de colágeno tipo II en dichas lesiones, aunque estos son escasos y en una revisión realizada. Sin embargo, no todos los estudios han dado resultados positivos, puesto que algunos han obtenido resultados histológicamente pobres. Esto puede atribuirse forma de obtención de PRP en dicho estudio, puesto que influye de manera importante en la pureza de su composición que a la vez nos puede variar los resultados obtenidos.^[26]

Por tanto se puede afirmar que la aplicación de Endoret ha demostrado ser clínicamente eficaz en el tratamiento de la OA pero a día de hoy se tiene escasa comprobación científica básica de su mecanismo de acción histopatológico tanto en humanos como en animales por lo que todavía quedan nuevos retos por alcanzar.

CONCLUSIONES

La longevidad actual y su influencia en la modificación de la homeostasis del cartílago ha aumentado la incidencia de enfermedades cartilaginosas degenerativas, como es el caso de la OA.

El tratamiento farmacológico mediante antiinflamatorios y/o fármacos condroprotectores no ha obtenido beneficios en la histopatología de la enfermedad.

Las técnicas quirúrgicas, como microfracturas o trasplantes autólogos, no resultan efectivas puesto que el tejido sintetizado es fibrocartilagenoso y difiere de las características mecánicas óptimas.

Las terapias de ingeniería industrial con células madre mesenquimales es un proceso complejo y largo en el tiempo, tanto en la obtención de las mismas como en su cultivo, por lo que no ha dado grandes éxitos.

En los PRP aún quedan aspectos sin dilucidar, pero pesar de ello, a día de hoy, es el método más asequible y que mejores resultados clínicos está dando.

BIBLIOGRAFIA

1. Junqueira LC , Carneiro J. Histología básica. Texto y Atlas. 6ª ed. Madrid: Masson; 2005.
2. Orozco L. Soler R. Artrosis y lesiones del cartílago articular, tratamientos actuales y perspectivas de nuevas terapias. [Artículo en internet] [citado 2009 nov 16]. Disponible en:http://www.google.com.cu/search?hl=es&q=ARTROSIS+y+LESIONES+DEL+CART%C3%8DLAGO+ARTICULAR+tratamientos+actuales+y+perspectivas+de+nuevas+terapias&btnG=Buscar&aq=f&aql=&oq=&gs_rfai
3. López-Armada MJ, Caramés B, Cillero-Pastor B, Blanco FJ. Fisiopatología de la artrosis. Rev Esp Reum. 2004;31:399–493.
4. Kumar A, Abbas AK, Blanco N, Aster C. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 8ª ed. Madrid: Elsevier;2010
5. Ripoll PL, de Prado M, Yelo J. Reparación de las lesiones del cartílago articular. Cuadernos de artroscopia. 2013;20(48).
6. Ripoll P, Vaquero J , De Prado M. Autologous osteochondral mosaic grafts for the treatment of focal lesions of the knee cartilage. Rev Ortop Traumatol 2002;5:44-450.
7. Rozendaal RM, Koes BW, van Osch GJ, Uitterlinden EJ, Garling EH, Willemsen SP, et al. Effect of glucosamine sulfate on hip osteoarthritis: a randomized trial Ann Intern Med 2008;148:268-77.
8. Ávila P, Diz L. Condroprotectores: eficacia e indicaciones. Elser.2009;69(1570):17-24.
9. Salazar J, Bello **SL**, Chavez M, Añaez R, Rojas J, Bermúdez. Glucosamine for osteoarthritis: biological effects, clinical efficacy, and safety on glucose metabolism.Arthritis2014;432463.
10. .Alvárez E, Ripoll PL, Restrepo A, Forriol F. Cartilage repair, possibilities and results. Trauma Fund MAPFRE.2010;21:2:117-134.
11. Christopher H , Evans PhD. Advances in Regenerative Orthopedics. Mayo Clin Proc. 2013 Nov; 88(11): 1323–1339.
12. ARTHROS. Reparación y regeneración del cartílago articular: fundamentos y técnicas quirúrgicas.2010;7.
13. Johnstone B, Alini M, Cucchiaroni M, Dodge GR, Eglin D, Guilak F, Madry H, Mata A, Mauck RL, Semino CE, Stoddart MJ. Tissue engineering for articular cartilage repair--the state of the art. Eur Cell Mater. 2013 May 2;25:248-67.

14. Dewan AK, Gibson MA, Elisseeff JH, Trice ME. Evolution of autologous chondrocyte **repair** and comparison to other **cartilage repair** techniques. Biomed Res Int.2014;2014:272481.
15. Richter W. Mesenchymal stem cells and cartilage in situ regeneration. J Intern Med. 2009; 266(4):390-405.
16. Perera JR, Gikas PD, Bentley G. The present state of treatments for articular cartilage defects in the knee. Ann R Coll Surg Engl. 2012; 94(6):381-387.
17. Baghaban M, Malakooty E. Mesenchymal stem cells as a potent cell source for articular cartilage regeneration. World J stem cells. 2014;26(3) : 344 - 354
18. Mobasheri A, Kalamegam G, Musumeci G, Batt ME. Chondrocyte and mesenchymal **stem** cell-based therapies for **cartilage repair** in osteoarthritis and related orthopaedic conditions. Maturitas. 2014 Jul;78(3):188-98.
19. Tissue-engineering strategies to repair chondral and osteochondral tissue in osteoarthritis: use of mesenchymal stem cells. Curr Rheumatol Rep. 2014;16(10)
20. Zhu H, Yuan M, Meng HY, Wang AY, Guo QY, Wang Y et al. Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis: a review. Osteoarthritis Cartilage. 2013; 21(11):1627-1637.
21. Anitua E, Sánchez M, Orive G, Padilla S. A biological therapy to osteoarthritis treatment using platelet-rich plasma. Expert Opin Biol Ther. 2013;13:1161–1172.
22. Anitua E, Sánchez M. A new biological approach to orthopedic surgery and sports medicine. Vitoria : Team work media España ; 2013.
23. Fernández E, Blanco JF. Diferenciación condrogénica *in vitro* de biomateriales de fibrina y células madre mesenquimales inmortalizadas .[Trabajo fin de máster]. A Coruña: Máster en asistencia e investigación sanitaria: fundamentos de investigación biomédica. Universidad A coruña;2014.
24. Filardo G, Kon E, Pereira Ruiz MT. Platelet-rich plasma intra-articular injections for cartilage degeneration and osteoarthritis: single- versus double-spinning approach. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2012;20:2082-91
25. Song C, Peiliang F, Ruijun Cong, HaiShan W, Ming P. Strategies to minimize hypertrophy in cartilage engineering and regeneration. Genes Dis. 2015 Mar 1; 2(1): 76–95.
26. Smyth NA, Murawski CD, Fortier LA, Cole BJ, Kennedy JG. Platelet-rich plasma in the pathologic processes of cartilage: review of basic science evidence.Arthroscopy. 2013 Aug;29(8):1399-409.